

Влияние назначения *per os* мышам Balb/c спиртового и масляного экстрактов фукоксантина на биохимические параметры и уровень цитокинов в сыворотке крови

А.П. Лыков¹, Р.Г. Геворгиз², С.Н. Железнова², Л.Н. Рачковская¹, О.В. Повещенко¹

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² ФИЦ «Институт биологии южных морей имени А.О. Ковалевского РАН»
299011, г. Севастополь, пр. Нахимова, 2

Резюме

Микроводоросли – это источник различных биологически активных веществ, в том числе каротиноидов. Одним из каротиноидов диатомовых микроводорослей является фукоксантин, проявляющий антиоксидантную, противомикробную, противоопухолевую и противовоспалительную активность, что может быть использовано при лечении широкого спектра патологий человека и животных. Целью исследования было изучение влияния спиртового и масляного экстрактов фукоксантина на биохимические параметры и уровень цитокинов сыворотки крови у мышей при внутрижелудочном введении. **Материал и методы.** Использованы экстракты фукоксантина из микроводоросли *Nanofrustulum shiloi*. Мышам линии Balb/c внутрижелудочно вводили по 0,5 мл масляного (500 мкг/мл) или спиртового экстракта фукоксантина (187,5 мкг/мл), животным группы сравнения – по 0,5 мл оливкового масла или 45%-го этилового спирта один раз сутки в течение 5 суток. На 8-е сутки получали сыворотку крови, в которой с помощью ИФА с фотометрической детекцией определяли активность печеночных аминотрансфераз, содержание альбумина, триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, лактата, стойких метаболитов оксида азота (NO) (нитритов), цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ). **Результаты и их обсуждение.** В группе сравнения этиловый спирт способствовал повышению активности в сыворотке крови АлАТ, АсАТ, содержания триглицеридов, холестерина, ЛПНП, ЛПВП, нитритов, IL-10, IFN- γ и TNF- α по сравнению с интактными животными. Назначение спиртового экстракта фукоксантина приводило к повышению уровня ЛПНП, ЛПВП, мочевой кислоты, TNF- α и снижению активности АлАТ, АсАТ, содержания альбумина, холестерина, мочевой кислоты, креатинина, IL-6 по сравнению с контролем. В группе животных, получавших оливковое масло, отмечено уменьшение концентрации в сыворотке крови триглицеридов, холестерина, мочевины, мочевой кислоты, АЛТ и АСТ, но возрастало содержание ЛПНП, ЛПВП, нитритов в сравнении с контролем. Введение масляного экстракта фукоксантина животным способствовало снижению уровня альбумина, триглицеридов, холестерина, ЛПВП, мочевой кислоты, АЛТ и АСТ, лактата, IL-6, IL-10 по сравнению с контролем. **Заключение.** Таким образом, установлено, что ФК у мышей Balb/c способствует снижению синтетической функции печени, о чем свидетельствует изменение концентрации альбумина, триглицеридов, мочевой кислоты, влияет на энергетический обмен (креатинин, лактат), устойчивость клеточных мембран (холестерин, ЛПНП и ЛПВП), активность трансаминаз, уровень про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

Ключевые слова: фукоксантин, альбумин, липидные фракции, метаболиты пуриновых оснований, цитокины, сыворотка крови, мыши Balb/c.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания, регистрационный номер 122022800132-1, 121030300149-0 и 122022800132-1.

Автор для переписки: Лыков А.П., e-mail: aplykov2@mail.ru

Для цитирования: Лыков А.П., Геворгиз Р.Г., Железнова С.Н., Рачковская Л.Н., Повещенко О.В. Влияние назначения *per os* мышам Balb/c спиртового и масляного экстрактов фукоксантина на биохимические параметры и уровень цитокинов в сыворотке крови. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):58–63. doi: 10.18699/SSMJ20240207

Effect of *per os* administration of fucoxanthin alcoholic and oil extracts to Balb/c mice on biochemical parameters and serum cytokine level

A.P. Lykov¹, R.G. Gevorgiz², S.N. Zheleznova², L.N. Rachkovskaya¹, O.V. Poveshchenko¹

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

² Kovalevsky Institute of Biology of the Southern Seas of RAS
299011, Sevastopol, Nakhimova ave., 2

Abstract

Microalgae are a source of various biologically active substances, including carotenoids. One of the carotenoids of diatom microalgae is fucoxanthin, which has antioxidant, antimicrobial, antitumour and anti-inflammatory properties that can be used in the treatment of a wide range of human and animal pathologies. The aim of the study was to investigate the effect of alcohol and oil extract of fucoxanthin on biochemical parameters and levels of serum cytokines in mice during intragastric administration. **Material and methods.** Fucoxanthin extracts from the microalga *Nanofrustulum shiloi* were used. Mice of Balb/c strain were intragastrically administrated with 0.5 ml of oil (500 µg/ml) or alcoholic extract of fucoxanthin (187.5 µg/ml), mice in the comparison group were given 0.5 ml of olive oil or 45% ethyl alcohol once a day within 5 days. On the 8th day, blood serum was obtained and the level of albumin, triglycerides, cholesterol, low (LDL) and high density lipoproteins (HDL), urea, uric acid, creatinine, aspartate (AST) and alanine aminotransferases (ALT), lactate, stable nitric oxide (NO) metabolites (nitrites), cytokines (IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α, IFN-γ) was determined using ELISA with photometric detection. **Results and discussion.** In the comparison group, ethyl alcohol promoted an increase in serum triglyceride, cholesterol, LDL, HDL, ALT, AST, nitrite, IL-10, IFN-γ and TNF-α content compared to intact animals. Fucoxanthin alcoholic extract administration increased the level of LDL, HDL, uric acid, TNF-α and decreased albumin, cholesterol, uric acid, creatinine, ALT, AST, IL-6 content compared to control. The olive oil group showed a decrease in serum triglycerides, cholesterol, urea, uric acid, ALT and AST content but an increase in LDL, HDL, nitrite level compared to the control. Administration of fucoxanthin oil extract to animals decreased albumin, triglycerides, cholesterol, HDL, uric acid, ALT, AST, lactate, IL-6, IL-10 compared to control. **Conclusions.** Thus, it was discovered that fucoxanthin in Balb/c mice contributes to a decrease in hepatic synthetic function, as evidenced by the change in the concentration of albumin, triglycerides, uric acid), influences energy metabolism (creatinine, lactate), cell membrane stability (cholesterol, LDL, HDL), serum transaminase activity, pro- and anti-inflammatory cytokines content.

Key words: fucoxanthin, albumin, lipid fractions, purine base metabolites, cytokines, serum, Balb/c mice.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out within the framework of the state assignment, registration number 122022800132-1, 121030300149-0, and 122022800132-1.

Correspondence author: Lykov A.P., e-mail: aplykov2@mail.ru

Citation: Lykov A.P., Gevorgiz R.G., Zheleznova S.N., Rachkovskaya L.N., Poveshchenko O.V. Effect of *per os* administration of fucoxanthin alcoholic and oil extracts to Balb/c mice on biochemical parameters and serum cytokine level. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*=*Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):58–63 doi: 10.18699/SSMJ20240207

Введение

Каротиноид фукоксантин (ФК, C₄₂H₅₈O₆) обладает жирорасжигающим, противовоспалительным, антиоксидантным, противоинфекционным и противоопухолевым действием [1–3]. В организме млекопитающих ФК метаболизируется до фукоксантинола в тонком кишечнике и амарусиаксантина А в печени [2, 4]. ФК нестабилен, и этот факт влияет на выбор способа его получения и доставки в организм. Экстракцию ФК из микро-

водорослей можно проводить с использованием растительных масел, этилового спирта, диметилсульфоксида. Так, назначение ФК, инкапсулированного в моноситель на основе гидролизованного зеина (белок растительного происхождения из группы проламинов), способствовало снижению уровня сахара в сыворотке крови у мышей с сахарным диабетом 2 типа [5]. Ранее нами показана безопасность внутрижелудочного приема мышами масляных растворов различных таксо-

нов микроводорослей, в том числе диатомей [6]. Цель исследования – оценить влияние спиртового и масляного экстрактов фукоксантина на биохимические параметры и уровень цитокинов сыворотки крови при внутрижелудочном введении мышам Balb/c.

Материал и методы

Спиртовой экстракт ФК получали из микроводоросли *Nanofrustulum shiloi* из коллекции Института биологии южных морей им. А.О. Ковалевского РАН (100 г биомассы / 200 мл 96%-го этилового спирта) при 38–40 °С в течение 2 ч; на выходе в смеси содержание ФК составило 350 мкг/мл. Масляный экстракт ФК получали упариванием спиртового экстракта на ротаторном испарителе при давлении 1 МПа и 40 °С с последующим добавлением оливкового масла (ОМ) и дальнейшего упаривания до полного удаления этилового спирта из масла, на выходе 500 мкг/мл ФК. Исследование выполнено в соответствии с международными и национальными документами, регламентирующими проведение экспериментов на лабораторных животных, и с соблюдением всех современных стандартов биоэтики, одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 56 от 27.05.2023 Новосибирского НИИ туберкулеза Минздрава России). Самцов мышей линии Balb/c возрастом 4 месяца, массой 25–30 г содержали по 5 голов в клетке при свободном доступе к пище и воде, 12-часовом режиме день/ночь. Животных произвольным образом разделили на пять групп: мыши, которые не подвергались какому-либо воздействию (группа контроля), получавшие 42,5%-й этиловый спирт (группа C₂H₅ОН), спиртовой экстракт ФК в дозе 87,5 мкг/мышь (группа ФК-C₂H₅ОН), ОМ (группа ОМ) или масляный экстракт ФК в дозе 250 мкг/мышь (группа ФК-ОМ).

Образцы вводили внутрижелудочно, по 0,5 мл, в течение 5 сут, животных выводили из эксперимента на 8-е сутки. Снижение дозы ФК до 87,5 мкг/мышь в спиртовом экстракте обусловлено тем фактом, что сконцентрировать его до сопоставимых доз масляного экстракта ФК не представлялось возможным, а увеличение объема спиртового экстракта ФК вело к гибели животных от острой алкогольной интоксикации. В сыворотке крови животных определяли уровень IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α, IFN-γ методом ИФА с фотометрической детекцией (INNO-S, LTek, Южная Корея) с использованием коммерческих наборов АО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Использование ИФА-наборов для определения цитокинов у человека обусловлено наличием высокой гомологии (70–90 %) цитокинов человека с цитокинами

животных, в том числе мышей [7–11]. Определяли также активность АлАТ, АсАТ, уровень альбумина, триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, лактата и гемоглобина спектрофотометрически (INNO-S, LTek) с использованием коммерческих наборов АО «Вектор-Бест», содержание стойких метаболитов оксида азота (NO), нитритов – с использованием реактива Грисса.

Нормальность распределения полученных данных оценивали с использованием w-критерия Шапиро–Уилкса, в таблицах данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), статистическую значимость межгрупповых различий определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с поправкой Бонферрони. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Внутрижелудочное введение 0,019 г абсолютного спирта на мышь в день (0,5 мл 42,5%-го этилового спирта), что в 2,3 раза выше токсической дозы для человека, существенно не влияло на уровень альбумина и гемоглобина в сыворотке крови животных, но способствовало снижению уровня мочевой кислоты ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (таблица). Спиртовой экстракт ФК вызывал снижение концентрации альбумина, мочевой кислоты, креатинина и не влиял на содержание гемоглобина в сыворотке крови. В группе животных, получавших ОМ, также отмечено снижение уровня мочевой кислоты и отсутствие изменения концентрации альбумина и гемоглобина. Масляный экстракт ФК значимо снижал уровень альбумина, мочевой кислоты, но при этом способствовал увеличению уровня креатинина (см. таблицу).

Назначение этанола приводило к существенному приросту в сыворотке крови уровня триглицеридов, холестерина, ЛПНП и ЛПВП и не влияло на содержание мочевины в сравнении с контролем (см. таблицу). Спиртовой экстракт ФК снижал концентрацию холестерина, креатинина и мочевины, но способствовал увеличению уровня ЛПНП. В группе ОМ отмечено значимое снижение содержания триглицеридов, холестерина, мочевины и повышение уровня ЛПНП и ЛПВП по сравнению с контролем. В группе ФК-ОМ выявлено значимое уменьшение концентрации липидов, за исключением ЛПНП, креатинина. На фоне этилового спирта у мышей выявлено закономерное повышение уровня печеночных трансаминаз в сравнении с контролем (см. таблицу). В группе,

Влияние экстрактов ФК на биохимические показатели и уровень цитокинов в сыворотке крови мышей
Effect of fucoxanthin extracts on biochemical parameters and cytokine content in mouse blood serum

Параметр, содержание	Контроль	C ₂ H ₅ ОН	ФК-C ₂ H ₅ ОН	ОМ	ФК-ОМ
Альбумин, г/л	66,6 ± 3,1	62,3 ± 1,1	60,2 ± 1,6*	62,3 ± 0,1*	44,68 ± 0,9* [†]
Гемоглобин, г/л	68,9 ± 3,1	66,0 ± 2,6	67,0 ± 1,8	65,0 ± 1,9	66,0 ± 2,3
Мочевая кислота, ммоль/л	725,0 ± 11,4	495,0 ± 1,7*	658,0 ± 6,7* [#]	488,0 ± 0,9*	628,0 ± 3,7* [†]
Креатинин, ммоль/л	37,8 ± 4,7	40,9 ± 2,2	26,4 ± 0,6*	33,2 ± 6,2	48 ± 1,8* [†]
Триглицериды, ммоль/л	2,6 ± 0,2	3,9 ± 0,1*	2,7 ± 0,2 [#]	1,9 ± 0,1*	1,8 ± 0,1* [†]
Холестерин, ммоль/л	8,5 ± 0,6	9,6 ± 0,1*	3,5 ± 0,1* [#]	2,1 ± 0,1*	3,2 ± 0,1* [†]
ЛПНП, ммоль/л	1,2 ± 0,1	3,2 ± 0,4*	2,1 ± 0,5* [#]	1,8 ± 0,1*	2,2 ± 0,4
ЛПВП, ммоль/л	1,6 ± 0,1	4,2 ± 0,1*	1,4 ± 0,1 [#]	3,9 ± 0,1*	1,2 ± 0,1
Мочевина ммоль/л	8,0 ± 0,1	8,0 ± 0,1	10,5 ± 0,3* [#]	7,4 ± 0,1*	9,6 ± 0,2* [†]
АлАТ, ЕД/л	7,6 ± 0,5	15,3 ± 0,1*	5,0 ± 0,3* [#]	4,2 ± 0,4*	5,2 ± 0,4*
АсАТ, ЕД/л	6,7 ± 0,1	15,1 ± 0,4*	4,9 ± 0,3* [#]	5,1 ± 1,3*	4,8 ± 0,4*
Лактат, мкМ	1,4 ± 0,1	1,7 ± 0,2	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,1 ± 0,1* [†]
IL-1β, пг/мл	4,1 ± 1,1	2,5 ± 0,5	2,7 ± 0,7	3,8 ± 0,7	2,6 ± 0,8
Нитриты, ммоль/мл	34,1 ± 2,9	45,0 ± 3,1*	33,3 ± 2,0 [#]	40,0 ± 1,0*	34,0 ± 1,8
IL-6, пг/мл	181,0 ± 11,1	200,0 ± 10,5	151,0 ± 13,4* [#]	175,0 ± 10,1	144,0 ± 10,9*
IL-10, пг/мл	110,0 ± 4,7	200,0 ± 5,5*	101,4 ± 6,6 [#]	105,0 ± 5,0	90,9 ± 2,2*
IFN-γ, пг/мл	28,0 ± 3,0	120,5 ± 9,8*	24,0 ± 1,4 [#]	27 ± 0,5	22,9 ± 2,8
TNF-α, пг/мл	121,0 ± 17,6	250,0 ± 12,0*	175,0 ± 23,1* [#]	111,0 ± 11,0	131,0 ± 14,3 [†]

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей контроля (*), группы C₂H₅ОН (#) и группы ОМ (†).

получавшей спиртовой экстракт ФК, выявлено существенное снижение активности АлАТ, АсАТ по сравнению с контролем и группой этилового спирта. В группе ОМ и ФК-ОМ обнаружено значимое уменьшение концентрации печеночных трансаминаз в сравнении с контролем. Нами не выявлено значимого влияния исследованных образцов на гликолиз, оцениваемый по уровню лактата в сыворотке крови у мышей, за исключением группы ФК-ОМ. Введение этилового спирта и ОМ способствовало приросту концентрации стабильных метаболитов NO в сыворотке крови животных по сравнению с контролем, при этом ФК (спиртовой раствор) отменял данный эффект (см. таблицу).

При изучении уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови животных изменений концентрации IL-1β не обнаружено. В группе, получившей спиртовой и масляный экстракты ФК, показано значимое снижение уровня IL-6 в сравнении с контролем. Этиловый спирт вызывал существенное увеличение содержания IL-10 в сыворотке крови, а прием спиртового экс-

тракта ФК и особенно масляного экстракта ФК, наоборот, способствовал его снижению. Назначение этилового спирта животным приводило к приросту уровня IFN-γ и TNF-α по сравнению с контролем, а спиртовой экстракт ФК способствовал уменьшению содержания IFN-γ и TNF-α в сыворотке крови мышей, получавших этиловый спирт. В группе ФК-ОМ отмечено увеличение концентрации TNF-α по сравнению с группой, получавшей только ОМ.

Обсуждение

Алкогольная интоксикация ведет к окислительному стрессу, что в свою очередь нарушает функционирование мембран клеток и приводит к их апоптозу. На фоне употребления алкоголя отмечается увеличение содержания триглицеридов, холестерина, ЛПВП [12]. Богатая жирами пища оказывает влияние на липидный состав крови. Употребление животными ОМ способствовало снижению содержания триглицеридов и холестерина в сыворотке крови [13]. После кратковременного приема тестируемых образцов нами

выявлено снижение содержания альбумина в группах, получивших экстракт ФК. Показано, что у животных, получавших этанол, снижается синтез альбумина, но при этом не выявляются ультраструктурные изменения в печени при дозе 4 мл/кг [14]. В литературе отсутствуют сведения о влиянии ОМ на синтез альбумина; в нашей работе введение чистого ОМ не изменяло содержание альбумина в сыворотке крови животных. Скорее всего, при назначении животным экстрактов ФК снижение синтеза альбумина обусловлено влиянием иных биологически активных веществ, экстрагируемых данными элюентами, а не только ФК.

Нами отмечено увеличение в группе этанола содержания триглицеридов, холестерина, ЛПНП и ЛПВП, что согласуется с данными литературы, а прием спиртового экстракта ФК способствовал снижению содержания холестерина и в меньшей степени ЛПНП, что указывает на вовлеченность данной молекулы в синтез липидов. Введение растительного масла и масляного экстракта ФК также уменьшает содержание фракций липидов в сыворотке крови. Экстракты ФК способствовали метаболизму белков (повышен уровень мочевины), подавляли метаболизм пуринов (снижена концентрация мочевой кислоты) и отменяли индуцированный приемом этанола рост содержания печеночных трансаминаз, тем самым способствуя сохранности ткани печени, что не противоречит данным о антифибротическом эффекте ФК при CCl₄-индуцированном циррозе [15].

В остальном полученные нами данные согласуются с результатами других авторов. Так, добавление ФК в пищу мышам с алиментарным ожирением способствовало снижению содержания глюкозы, инсулина, холестерина, триглицеридов, ЛПНП в крови и активируемых пероксисомными пролифераторами рецепторов гамма (PPAR γ), белка, связывающего регуляторный элемент стерола (SERBP-1) и синтетазы жирных кислот (FAS) в печени [16]. Сочетание ФК и фукоидана у мышей с сахарным диабетом 2 типа уменьшает уровень глюкозы в крови и моче, вызывает повышение экспрессии в жировой ткани субстрата рецептора инсулина (IRS)-1, транспортера глюкозы (GLUT), PPAR γ и разобщающего белка-1 (UCP-1), а также модулирует содержание адипонектина, IL-6, TNF- α [17]. Назначение ФК мышам с астмой способствует снижению концентрации провоспалительных цитокинов в лаважной жидкости бронхов, в экспериментах *in vitro* ингибирует продукцию клетками эпителия трахеи человека BEAS-2B провоспалительных цитокинов, зотаксина и активных форм кислорода [18]. ФК из макроводоросли *Sargassum cristaefolium* сти-

мулирует репарацию кожи после ультрафиолетового ожога, подавляет экспрессию TNF- α и IL-6, повышает продукцию IL-10 в коже мышей Balb/c [19]. Лечение животных с CCl₄-индуцированным циррозом ФК способствует угнетению воспаления в ткани печени, что обусловлено снижением синтеза IL-1 β и TNF- α [15].

Заключение

Экстракты ФК снижают содержание основных фракций липидов, подавляют активность печеночных трансаминаз, уменьшают уровень IL-6 в сыворотке крови мышей линии Balb/c.

Список литературы / References

1. Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю., Титова Д.И., Пермяков Н.С. Геропротекторные свойства фукоксантина. *Урал. мед. ж.* 2022;21(5):94–101. doi/10.52420/2071-5943-2022-21-5-94-101
2. Grebnev D.Yu., Maklakova I.Yu., Titova D.I., Permyakov N.S. Geroprotective properties of fucoxanthin. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*. 2022;21(5):94–101. [In Russian]. doi/10.52420/2071-5943-2022-21-5-94-101
3. Takatani N., Taya D., Katsuki A., Beppu F., Yamano Y., Wada A., Miyashita K., Hosokawa M. Identification of paracentrone in fucoxanthin-fed mice and anti-inflammatory effect against lipopolysaccharide-stimulated macrophages and adipocytes. *Mol. Nutr. Food. Res.* 2021;65(2):e2000405. doi: 10.1002/mnfr.202000405
4. Wu H., Li S., Wang L., Liang J., Yan L., Dong J. Fucoxanthin, a marine carotenoids, suppresses *Mycoplasma pneumoniae*-triggered inflammatory cytokine production and promotes bacterial clearance in a murine model. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2022;2022:6238162. doi: 10.1155/2022/6238162
5. Takatani N., Sakimura K., Nagata K., Beppu F., Yamano Y., Maoka T., Hosokawa M. Identification and tissue distribution of fucoxanthinol and amarouci-axanthin A fatty acid esters in fucoxanthin-fed mice. *Food Chem.* 2023;410:135318. doi: 10.1016/j.foodchem.2022.135318
6. Zhang X., Fan M., Luo K., Xu W., Dong J., Wang D., Chen L., Yu J. *In vivo* assessment of the effects of mono-carrier encapsulated fucoxanthin nanoparticles on type 2 diabetic C57 mice and their oxidative stress. *Antioxidants* (Basel). 2022;11(10):1976. doi: 10.3390/antiox11101976
7. Lykov A., Surovtseva M., Kim I., Bondarenko N., Poveshshenko O., Uvarov I., Gevorgiz R., Zheleznova S. Bioavailability and safety of lipid fraction from different taxa of microalgae in female C57Bl/6 mice. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2022;12(5):6845–6862. doi: 10.33263/BRI-AC125.58456862

7. Gesser B., Leffers H., Jinquan T., Vestergaard C., Kirstein N., Sindet-Pedersen S., Jensen S.L., Thstrup-Pedersen K., Larsen C.G. Identification of functional domains on human interleukin 10. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997;94(26):14620–14625. doi: 10.1073/pnas.94.26.14620
8. Bensi G., Raugei G., Palla E., Carinci V., Tornese Buonamassa D., Melli M. Human interleukin-1 beta gene. *Gene*. 1987;52(1):95–101. doi: 10.1016/0378-1119(87)90398-2
9. Hammacher A., Ward L.D., Weinstock J., Treutlein H., Yasukawa K., Simpson R.J. Structure-function analysis of human IL-6: identification of two distinct regions that are important for receptor binding. *Protein Sci*. 1994;3(12):2280–2293. doi: 10.1002/pro.5560031213
10. Tanabe O., Akira S., Kamiya T., Wong G.G., Hirano T., Kishimoto T. Genomic structure of the murine IL-6 gene. High degree conservation of potential regulatory sequences between mouse and human. *J. Immunol*. 1988;141(11):3875–3881.
11. Szente B.E., Soos J.M., Johnson H.W. The C-terminus of IFN gamma is sufficient for intracellular function. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1994;203(3):1645–1654. doi: 10.1006/bbrc.1994.2375
12. Скульте И.В., Сергеева Е.О., Потапова А.А., Додохова М.А. Изучение влияния глицирама и глицерината на гиполипидемическую активность при алкогольной интоксикации у крыс. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2015;5:276–233.
- Skulte I.V., Sergeeva E.O., Potapova A.A., Dodokhova M.A. Study of the effect of glycyram and glycerinate on hypolipidemic activity in alcoholic intoxication in rats. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = *Modern Problems of Science and Education*. 2015; 5:276–233. [In Russian].
13. Quiles J.L., Huertas J.R., Ochoa J.J., Battino M., Mataix J., Mañas M. Dietary fat (virgin olive oil or sunflower oil) and physical training interactions on blood lipids in the rat. *Nutrition*. 2003;19(4):363–368. doi: 10.1016/s0899-9007(02)00949-8
14. Jeejeebhoy K.N., Phillips M.J., Bruce-Robertson A., Ho J., Sodtke U. The acute effect of ethanol on albumin, fibrinogen and transferrin synthesis in the rat. *Biochem. J*. 1972;126(5):1111–1124. doi: 10.1042/bj1261111
15. Slautin V.N., Grebnev D.Y., Maklakova I.Y., Sazonov S.V. Fucoxanthin exert dose-dependent antifibrotic and anti-inflammatory effects on CCl₄-induced liver fibrosis. *J. Nat. Med*. 2023;77(4):953–963. doi: 10.1007/s11418-023-01723-9
16. Huang L.L., Huang X.Q., Zhang X.Q., Liu J., Zhang Y.P., Zhao H.Y., Huang M.Q. Effect of fucoxanthin on insulin resistance in obese mice induced by high fat diet. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2021;46(1):171–176. doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20200927.402
17. Lin H.V., Tsou Y.C., Chen Y.T., Lu W.J., Hwang P.A. Effects of low-molecular-weight fucoidan and high stability fucoxanthin on glucose homeostasis, lipid metabolism and liver function in a mouse model of type II diabetes. *Mar. Drugs*. 2017;15(4):113. doi: 10.3390/md15040113
18. Wu S.J., Liou C.J., Chen Y.L., Cheng S.C., Huang W.C. Fucoxanthin ameliorates oxidative stress and airway inflammation in tracheal epithelial cells and asthmatic mice. *Cells*. 2021;10(6):1311. doi: 10.3390/cells10061311
19. Prasedya E.S., Martyasari N.W.R., Abidin A.S., Pebriani S.A., Ilhami B.T.K., Frediansyah A., Sunarwidi A.L., Widayastuti S., Sunarpi H. Macroalgae *Sargassum cristaefolium* extract inhibits proinflammatory cytokine expression in BALB/c mice. *Scientifica (Cairo)*. 2020;2020:9769454. doi: 10.1155/2020/9769454

Сведения об авторах:

Лыков Александр Петрович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru
Геворгиз Руслан Георгиевич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-8017-5593, e-mail: r.gevorgiz@yandex.ru
Железнова Светлана Николаевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1800-5902, e-mail: zheleznovasveta@yandex.ru
Рачковская Любовь Никифоровна, к.х.м., ORCID: 0000-0001-9622-5391, e-mail: noolit@niikel.ru
Повешенко Ольга Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-9956-0056, e-mail: poveshenkoov@yandex.ru

Information about the authors:

Alexander P. Lykov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru
Ruslan G. Gevorgiz, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8017-5593, e-mail: r.gevorgiz@yandex.ru
Svetlana N. Zheleznova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1800-5902, e-mail: zheleznovasveta@yandex.ru
Lubov N. Rachkovskaya, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0001-9622-5391, e-mail: noolit@niikel.ru
Olga V. Poveshchenko, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9956-0056, e-mail: poveshchenkoov@yandex.ru

Поступила в редакцию 05.08.2023

После доработки 04.09.2023

После повторной доработки 05.12.2023

Принята к публикации 06.12.2023

Received 05.08.2023

Revision received 04.09.2023

Second revision received 05.12.2023

Accepted 06.12.2023